

АНАЛИТИЧЕСКИЕ ОБЗОРЫ

ANALYTICAL REVIEWS

УДК 616-009:616-08:616.98

<http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2023-15-1-7-22>

МЕХАНИЗМЫ ПОРАЖЕНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ COVID-19

©^{1,2}*В. В. Рассохин*^{*}, ¹*Е. И. Светашова*, ¹*А. А. Шербаков*, ¹*А. Ю. Полушин*, ¹*М. А. Кучер*, ¹*И. В. Казанцев*,
¹*О. В. Голощапов*, ¹*Р. В. Клементьева*, ¹*А. А. Синяев*, ¹*В. Н. Овечкина*, ¹*А. А. Лазарев*, ¹*М. О. Попова*, ¹*А. Д. Кулагин*

¹Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова,
Санкт-Петербург, Россия

²Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера,
Санкт-Петербург, Россия

Вопросы диагностики и лечения поражений нервной системы при новой коронавирусной инфекции (COVID-19) остаются актуальными, несмотря на накопленные на настоящее время сведения, опыт лечения таких пациентов. В обзоре содержатся обновленные данные о путях инвазии SARS-CoV-2, рассматривается спектр механизмов поражения центральной нервной системы: прямое вирус-индуцированное поражение, иммунная дисфункция, избыточное тромбовоспаление, нарушение коагуляции, цитокиновый и метаболический дисбаланс, гипоксия и некоторые другие, приводятся клинические примеры одного из вариантов поражения — развития синдрома Гийена–Барре, что позволяет в определенной мере подтверждать нейротропность данного вируса. Знания врачей об этой инфекции постоянно расширяются, появляется новая информация о разнообразных психоневрологических последствиях инфекции во время острого периода и постковидного синдрома, о симптомах, тактике лечения и профилактике. Представленные сведения позволят лучше понимать причины развития основных клинических проявлений, от головной боли или миалгии до более тяжелых симптомов, таких как инсульт, психоз и anosmia, тяжесть и обратимость их течения. Несмотря на то, что обсуждается несколько гипотез патогенеза поражения ЦНС при COVID-19, единый патофизиологический механизм многих из этих расстройств остается неясным, и, возможно, дополнительные факторы, такие как социальная изоляция во время пандемии, нахождение и лечение в отделении интенсивной терапии, преморбидный соматический статус пациента, способствуют развитию некоторых из зарегистрированных расстройств со стороны нервной системы.

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, ВИЧ-инфекция, нейротропность, нервная система, поражение ЦНС, синдром Гийена–Барре

*Контакт: *Рассохин Вадим Владимирович*, e-mail: ras-doc@mail.ru

MECHANISMS OF CENTRAL NERVOUS SYSTEM DAMAGE IN COVID-19

©^{1,2}*V. V. Rassokhin*^{*}, ¹*E. I. Svetashova*, ¹*A. A. Shcherbakov*, ¹*A. Yu. Polushin*, ¹*M. A. Kucher*, ¹*I. V. Kazantsev*,
¹*O. V. Goloshchapov*, ¹*R. V. Klementieva*, ¹*A. A. Sinyayev*, ¹*V. N. Ovechkina*, ¹*A. A. Lazarev*, ¹*M. O. Popova*, ¹*A. D. Kulagin*

¹Pavlov First State Medical University St. Petersburg, St. Petersburg, Russia

²St. Petersburg Pasteur Research Institute of Epidemiology and Microbiology, St. Petersburg, Russia

The issues of diagnosis and treatment of nervous system damage in the new coronavirus infection (COVID-19) remain relevant, regardless of information and experience in treating such patients, accumulated nowadays. The review contains updated data on the ways of SARS-CoV-2 invasion, examines mechanisms of central nervous system damage: direct virus-induced damage, immune dysfunction, excessive thrombo-inflammation, coagulation disorder, cytokine and metabolic imbalance, hypoxia, etc.; it presents clinical examples with one variant of damage — the development of Guillain-Barre syndrome that, to some extent, allows to confirm the virus neurotropism. Doctors' knowledge about this infection is constantly expanding, new information appears on its various neuropsychi-

atric effects during an acute period and post-COVID syndrome, on symptoms, treatment and prevention strategy. These data enables to understand better the reasons for developing the main clinical manifestations, from a headache or myalgia to more severe symptoms, such as a stroke, psychosis and anosmia, severity and reversibility of their course. Although several hypothesis of CNS damage pathogenesis in COVID-19 are being discussed, the unified pathophysiological mechanism of many dysfunctions remains unclear, and, probably, additional factors, such as social isolation during a pandemic, presence and treatment in the intensive care unit, pre-morbid somatic status of a patient, contribute to the development of some registered nervous system disorders.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, HIV infection, neurotropism, nervous system, CNS damage, Guillain-Barre syndrome

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Рассохин В.В., Светашова Е.И., Щербачев А.А., Полушин А.Ю., Кучер М.А., Казанцев И.В., Голощапов О.В., Клементьева Р.В., Синяев А.А., Овечкина В.Н., Лазарев А.А., Попова М.О., Кулагин А.Д. Механизмы поражения центральной нервной системы при COVID-19 // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2023. Т. 15, № 1. С. 7–22, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2023-15-1-7-22>.

Conflict of interest: the authors stated that there is no potential conflict of interest.

For citation: Rassokhin V.V., Svetashova E. I., Shcherbakov AA, Polushin AYu., Kucher M.A., Kazantsev I.V., Goloshchapov O.V., Klementieva R.V., Sinyayev AA, Ovechkina B.N., Lazarev AA, Popova M.O., Kulagin AD. Mechanisms of central nervous system damage in COVID-19// *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2023. Vol. 15, No. 1. P 7–22, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2023-15-1-7-22>.

*Contact: *Rassokhin Vadim Vladimirovich, e-mail: ras-doc@mail.ru*

Введение. Человечество на примере ВИЧ-инфекции и COVID-19 переживает одни из самых распространенных инфекционных заболеваний, достигших масштабов эпидемии и пандемии. Данные заболевания уже привели к большому количеству социальных и экономических последствий — к смерти, инвалидизации и временной нетрудоспособности большого количества людей [1–3]. Актуальность рассмотрения вопроса о влиянии РНК-содержащих вирусов — вирусов с большим нейроинвазивным потенциалом, на организм человека обусловлена как минимум тремя важными особенностями.

1. *Вирусные инфекции в сочетании протекают тяжелее.* Известно, что люди, живущие с ВИЧ (ЛЖВ), заболевают COVID-19 не реже, чем люди в общей популяции, а по некоторым данным — даже чаще [4]. Примеров таких сочетаний немало, однако симбиоз ВИЧ-инфекции и COVID-19 характеризуется большей вариабельностью жалоб, что способствует сложности первичной диагностики. Так, в среднем только у 20% пациентов с ВИЧ-инфекцией на основании первичных жалоб при поступлении в стационар ставится диагноз «подозрение на новую коронавирусную инфекцию» (НКИ). Тогда как у пациентов без ВИЧ-инфекции этот показатель составляет практически 100%. Несмотря на отсутствие выраженности клинической симптоматики и кажущееся благоприятное течение заболевания, показатель леталь-

ности у ЛЖВ на фоне инфекции COVID-19 составляет 23,5%, тогда как летальность в популяции от НКИ — 2,9% [5]. Изучение клинических, патогенетических и прогностических параллелей представляется очень важной и полезной задачей.

2. *Поражение нервной системы является частым осложнением ВИЧ-инфекции, сопряженным с риском тяжелого течения заболевания.* На примере ВИЧ-инфекции в многочисленных иностранных и отечественных исследованиях, а также многолетней клинической практикой было показано, что поражение нервной системы встречается нередко [6–9], спектр неврологических нарушений крайне многообразен, может затрагивать как центральную, так и периферическую нервную систему. Особый интерес представляют ВИЧ-ассоциированные нейрокогнитивные расстройства (ВАНР), которые объединяют поражения от легкого когнитивного дефицита до тяжелой ВИЧ-ассоциированной деменции (по некоторым данным, легкое снижение когнитивных функций наблюдается до 95% случаев) [10–13].

3. Вызывает беспокойство накопление сведений о наличии разнообразных неврологических последствий инфицирования SARS-CoV-2 не только на этапе острого течения болезни, но и в постковидном периоде (через 4 недели и более): от снижения обоняния и головокружения до тяжелых нарушений мозгового кровообращения, ост-

рой некротизирующей энцефалопатии и иных состояний. При этом имеются сведения о наличии сходных механизмов поражения нервной системы: рецепторный путь инфицирования, способность вирусов повреждать и проникать через защитные барьеры центральной нервной системы (ЦНС), в том числе гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), вовлечение различных клеток крови и иммунной системы, интоксикация и некоторые другие [14–16]. Однако для SARS-CoV-2 также характерны возможность инициировать выраженные аутоиммунные процессы, острые системные полиорганные поражения за счет воспалительных, тромбоваскулярных и фибротических изменений [17].

преобладающего симптомокомплекса. К тому же часто представляется проблематичным доказать, что появление неврологической симптоматики не связано с обострением уже имеющихся заболеваний.

Наиболее вероятные механизмы поражения нервной системы SARS-CoV-2. Прежде всего, для проникновения SARS-CoV-2 в клетки ЦНС, как и других систем, необходима экспрессия рецептора АПФ 2 типа, с которым связывается S-белок вируса (рис. 1). Помимо этого, для эффективного инфицирования в клетке должен присутствовать фермент TMPRSS 2 типа, который коэкспрессируется рецепторами АПФ-2, и способствует дальнейшему праймированию и активации S-белка. В результате

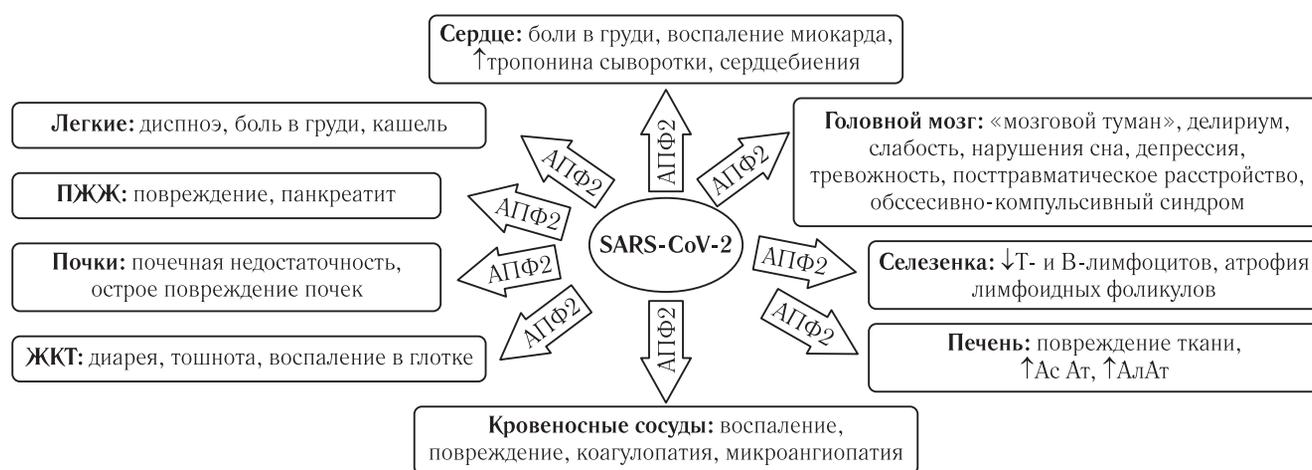


Рис. 1. Мультиорганные последствия COVID-19. Вирус SARS-CoV-2 проникает в клетки многих органов через рецептор АПФ2. После проникновения в эти клетки вирус может вызвать множество повреждений, что в конечном итоге приводит к многочисленным стойким симптомам

Fig. 1. Multi-organ consequences of COVID-19. The SARS-CoV-2 virus enters the cells of many organs through the ACE2 receptor. Once in these cells, the virus can cause a lot of damage, eventually leading to numerous persistent symptoms

В аналитическом обзор обсуждены основные механизмы поражения нервной системы SARS-CoV-2, на примере клинических случаев рассмотрена реализация нейротропного потенциала вируса.

Патогенез вовлечения нервной системы в патологический процесс при COVID-19. С начала пандемии COVID-19 накапливается информация о вовлечении нервной системы в патологический процесс. По данным различных исследований, осложнения со стороны нервной системы возникают в среднем у 35% пациентов [18]. Клинические проявления варьируют от нарушения обоняния и головокружения до признаков острой некротической энцефалопатии и ОНМК [19, 20]. Основная проблема в определении подходов к своевременной диагностике и четкой систематизации неврологических проявлений при COVID-19 заключается в полиморфизме симптоматики, затруднениях в выделении

каскада этих реакций происходит слияние оболочки вируса и мембраны клетки [21].

Поражения обонятельного тракта при нейроинвазии SARS-CoV-2. У большинства пациентов COVID-19 наблюдаются такие симптомы, как anosmia, гипосмия или извращение восприятия привычных ароматов различной степени выраженности [22, 23], что объясняется вовлечением в патологический процесс клеток обонятельного эпителия — основной структуры обонятельной слизистой оболочки, который состоит из обонятельных сенсорных нейронов (ОСН), поддерживающих клеток, боуменовых желез и эпителиальных ресничек [24]. Большинство исследователей предполагают, что anosmia, связанная с COVID-19, может приводить к гибели поддерживающих клеток, которые впоследствии нарушают функцию ОСН. Эти клетки отвечают за метаболизм ОСН

и играют решающую роль в регуляции обоняния [25]. В самих ОЧН экспрессируется небольшое количество рецепторов АПФ2, но они в избытке экспрессируются на поддерживающих клетках обонятельного эпителия [26].

Эксперимент на сирийских хомячках показал, что в поддерживающих клетках наблюдалась высокая степень инфицирования после назального вдыхания SARS-CoV-2. Напротив, повреждения ОЧН в самом начале вирусной экспозиции выявлено не было [27].

Важную роль в вероятном поражении вирусом ОЧН также играют базальные горизонтальные клетки. Доказано, что эти клетки являются предшественниками обонятельных нейронов (далее созревают в ОЧН), в высокой степени экспрессируют рецептор АПФ2 [26]. Вероятно, вовлечение обонятельных сенсорных нейронов в патологический процесс начинается еще на стадии их созревания.

Описывается механизм аксонального транспорта SARS-CoV-2, который довольно характерен для респираторных вирусных инфекций, способных поражать ЦНС в принципе [28]. Из сенсорных обонятельных нейронов вирусные частицы активно транспортируются моторными белками — кинезином и динеином, а также с помощью нейрональных микротрубочек. Таким образом, путем ретроградного аксонального транспорта, вирус достигает обонятельных лукович, являющихся непосредственной частью ЦНС. Данные, подтверждающие этот механизм инвазии вируса, были получены из исследований тканей, выявляющих изменения ЦНС у умерших пациентов с COVID-19. J. Meinhardt и соавт. обнаружили интактные частицы коронавируса, а также вирусную РНК в обонятельной слизистой оболочке и в отдельных областях мозга, где проецируются обонятельные аксоны, у 33 умерших пациентов с COVID-19 [29].

Ультроструктурный анализ аутопсии обонятельного нерва, прямой извилины и продолговатого мозга показал диффузное поражение SARS-CoV-2, включая аксоны, глию и миелиновую оболочку [30]. В нескольких исследованиях при помощи магнитно-резонансной томографии (МРТ) было показано повреждение обонятельных лукович при заражении SARS-CoV-2 [31]. При исследовании на МРТ головного мозга у медицинского работника, с изначально легкими симптомами и развитием тяжелой аносмии в последующем, были обнаружены изменения сигнала в областях коры, связанные с обонянием [32]. Следовательно, одно из наиболее

частых проявлений COVID-19 — гипо/аносмию, можно считать результатом вовлечения нервной системы в патологический процесс при инфицировании SARS-CoV-2.

Проникновение SARS-CoV-2 в ЦНС за счет периферических нервов. Еще одним путем считается возможность проникновения вируса в ЦНС по аксонам тройничного и блуждающего нерва. От слизистой оболочки носа вирус распространяется к аксонам трех ветвей тройничного нерва (глазной, верхнечелюстной и нижнечелюстной). Каждая из трех ветвей после переключения в тройничном ганглии, оканчивается в ядре солитарного тракта, который располагается в мосту головного мозга. Важно отметить, что солитарный тракт контролирует процессы свертывания крови, а нарушение его работы может играть роль в нарушении микроциркуляции и развитии ДВС-синдрома у пациентов с COVID-19. Подтверждением служит выявление в одном из исследований высокого уровня РНК SARS-CoV-2 в ганглиях тройничного нерва у умерших пациентов с COVID-19 [29]. Вслед за этим в другом патологоанатомическом исследовании обнаружили дегенерацию аксонов и потерю клеток в тройничном нерве [33].

Блуждающий нерв играет далеко не последнюю роль в реализации нейроинвазивного потенциала вируса — с помощью методов иммуногистохимии (ИГХ) в его волокнах был выявлен SARS-CoV-2 [34]. Распространение вируса по аксонам *n. vagus* может начинаться от легких, как от наиболее часто поражаемого при COVID-19 органа [35]. Учитывая наличие рецепторов АПФ2 на энтероцитах и поражение SARS-CoV-2 желудочно-кишечного тракта [36], описана возможность проникновения вируса в ЦНС через кишечную нейронную сеть, регулирующую *n. vagus* и симпатической нервной системой [37].

В некоторых исследованиях описано, что ствол головного мозга, с которым связан блуждающий нерв, является частым местом заражения SARS-CoV [38]. В соответствии с этим развитие фатальной дыхательной недостаточности у пациентов с тяжелым течением COVID-19 частично может быть обусловлено дисфункцией кардиореспираторного центра в этой области.

Гематогенный путь поражения ЦНС. Проникновение SARS-CoV-2 в ЦНС гематогенным путем представляется весьма вероятным механизмом при нарушении целостности ГЭБ и/или гематоликворного барьера сосудистого сплетения [39].

Дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов в системном кровотоке приводит к выраженному системному воспалению, нарушению микроциркуляции. Системный воспалительный процесс способствует повышению проницаемости ГЭБ, что в совокупности с замедленным кровотоком приводит к увеличению вероятности связи S-белка с рецепторами АПФ2 на эндотелиальных клетках микрососудов головного мозга [40]. Повышению проницаемости ГЭБ могут способствовать общетоксические факторы, травмы, сопутствующие эндотоксикозы (почечная недостаточность, печеночная недостаточность) — те же самые факторы, способствующие инвазии любого нейротропного вируса, в частности ВИЧ. Однако, как описывается в некоторых исследованиях, само по себе действие вируса SARS-CoV-2 может привести к нарушению барьера между ЦНС и системным кровотоком [38]. Эксперимент на моделях ГЭБ *in vitro* показал, что S-белки SARS-CoV-2 могут существенно изменить свойства барьера. Кроме того, нарушение целостности барьера наблюдалось в усовершенствованной 3D-микрожидкостной модели ГЭБ [41].

В одном из исследований было доказано, что инфицирование SARS-CoV-2 эндотелиальных клеток в составе ГЭБ, приводило к снижению экспрессии белков плотных контактов, таких как клаудин-5 и ZO-1. В результате нарушается барьерная функция ГЭБ, что облегчает проникновение вируса [42]. Сообщается также, что у людей с тяжелой формой течения COVID-19 усиленный иммунный ответ, вторичный по отношению к системному воспалению, может нарушать целостность ГЭБ. В результате повышается проницаемость барьера, что способствует парацеллюлярному проникновению вируса в ЦНС [43].

На явное сходство в путях проникновения в ЦНС между ВИЧ-инфекцией и SARS-CoV-2 может указывать возможность их проникновения через ГЭБ вместе с периферическими иммунными клетками крови. Моноциты и макрофаги имеют необходимый рецепторный аппарат для инфицирования SARS-CoV-2. В случае их эффективного заражения и повышения проницаемости ГЭБ, клетки проникают в ЦНС, реализуя механизм «тройного коня», так хорошо описанный для ВИЧ-инфекции [44]. В подтверждение этого в одном из исследований были выявлены вирусные антигены в макрофагах трансгенных мышей [45]. Таким образом, если иммунные клетки служат вирусным пулом для SARS-CoV-2, вполне воз-

можно, что инвазия через ГЭБ может происходить даже после острой инфекции, поскольку вирус может персистировать в них в течение длительного периода времени [46].

Патогенез нейровоспалительных процессов в ЦНС, индуцируемых SARS-CoV-2. Роль микроглии в развитии нейровоспаления. Каков же патогенез поражения нервной системы на клеточном уровне? Что происходит, если SARS-CoV-2 все-таки проникает в ЦНС? При преодолении ГЭБ и проникновении в ЦНС вирус непосредственно контактирует с эндотелиальными клетками и перicyтами, которые являются непосредственной частью барьера и имеют рецепторы АПФ2, при этом может инфицировать их. Это один из предполагаемых, но безусловно требующих дальнейшего исследования механизмов, способствующих беспрепятственному преодолению вирусом ГЭБ. В одном из патологоанатомических отчетов сообщается о 74-летнем пациенте с COVID-19, у которого были идентифицированы вирусоподобные частицы в ЭК и перicyтах, а также в астроцитах лобной доли [47].

После преодоления вирусом ГЭБ, первыми клетками, встречающимися на пути SARS-CoV-2, будут клетки микроглии [28]. Напомним, что клетки микроглии, по сути, представляют собой резидентные макрофаги ЦНС. Микроглия играет важную роль в формировании мозга, особенно в создании и поддержании контактов между нервными клетками — синапсов. Поскольку в норме ЦНС стерильна, роль микроглии в борьбе с инфекционными агентами незначительна, а потому ее реакция на вовлечение патогена весьма непредсказуема. С одной стороны, она обеспечивает нейропротективный потенциал, что может привести к своевременной элиминации вируса [48], но в случае с SARS-CoV-2 более вероятен другой механизм развития событий, учитывая способность последнего к гиперергической стимуляции клеток иммунной системы. При избыточной стимуляции клетки микроглии секретируют большое количество провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-6, TNF- α), факторов перекисного окисления (H₂O₂, NO), а также глутамата. Глутамат — нейромедиатор, при избыточном выделении которого наблюдаются явления эксайтотоксичности нейронов, реализуемой через NMDA-рецепторы. Все это приводит к тяжелым нейротоксическим реакциям, которые неизбежно влекут за собой гибель нейронов [48]. Клинические проявления поражения ЦНС,

вызванного гиперстимуляцией клеток микроглии, часто сравнивают с нейродегенеративными заболеваниями [27]. Таким образом, одним из звеньев патогенеза нейровоспаления, вызванного SARS-CoV-2, является стимуляция клеток микроглии и местный дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов. Это приводит к *вторичному повреждению нейронов* и клиническим проявлениям поражения ЦНС. Если предположить, что при этом проницаемость ГЭБ изначально повышена, и в ЦНС прогрессирует прибывает большое количество иммунных клеток (в норме не присутствующих в ЦНС) и провоспалительных цитокинов из системного кровотока, это значительно усугубляет прогноз и способствует неконтролируемому воспалительному процессу в тканях ЦНС [49]. К тому же, Т-клетки, поступившие в ЦНС из системного кровотока, способны сами по себе вызвать повреждения аксонов и их демиелинизацию [49]. Инфильтрирующие нейтрофилы также могут вызывать повреждение нейронов, усиливая демиелинизацию и способствуя апоптозу олигодендроцитов, как это наблюдается на моделях мышей, инфицированных вирусом [46, 50].

Гипоксия как важное звено патогенеза поражения ЦНС при SARS-CoV-2. В условиях респираторной недостаточности, которая является превалирующим симптомом COVID-19, организм находится в состоянии временной или постоянной гипоксии, вплоть до тяжелейших нарушений жизнедеятельности. Головной мозг крайне чувствителен к недостатку кислорода, и в условиях тяжелой гипоксии часть нейронов неизбежно погибает вследствие нарушения основных путей метаболизма [18]. Важно отметить, что в условиях гипоксии вырабатываются факторы, индуцируемые гипоксией, которые способствуют трансформации микроглии в провоспалительное состояние, проявляя, таким образом, свою нейротекторную роль [51, 52]. Соответственно, при тяжелом течении COVID-19 появляется важнейший фактор, способствующий изначальной провоспалительной готовности микроглии и дополнительно усугубляющий повреждение нейронов.

Прямое действие вируса на клетки нейроваскулярной единицы (НВЕ). Как уже было сказано выше, для инвазии SARS-CoV-2 в клетку, необходима экспрессия рецептора АПФ2 и коэкспрессия TMPRSS2. Рецепторы АПФ2 обильно экспрессируются на многих клетках организма человека, выполняя самые различные функции

и относясь к самым разным органам и системам. Соответственно, возможно инфицирование этих клеток SARS-CoV-2, при условии его попадания в системный кровоток. Экспрессия рецепторов АПФ-2 типа выявлена и в клетках нервной системы, в частности в телах нейрональных клеток, а также в аксонах и дендритах, но в меньшем количестве [53]. По большому счету, все клетки ЦНС в той или иной степени экспрессируют рецепторы, необходимые для инфицирования SARS-CoV-2. Это было доказано с помощью методов иммуноблотинга, иммуноокрашивания и молекулярно-генетическими методами в исследовании S. Torices и соавт. [42]: в *астроцитах* наблюдается высокая экспрессия рецептора АПФ2 и умеренная экспрессия TMPRSS2, клетки *микроглии* также активно экспрессируют рецепторы АПФ2 и TMPRSS2. В эндотелиальных клетках и перicyтах хотя и наблюдается экспрессия вышеуказанных рецепторов, но она значимо ниже, чем в астроцитах и клетках микроглии. Это указывает на менее вероятное инфицирование клеток ГЭБ SARS-CoV-2, что в определенной мере и обеспечивает реализацию необходимого барьерного потенциала.

S. Torices и соавт. в своем исследовании описали, что *нейроны* действительно могут быть восприимчивы к инфицированию SARS-CoV-2, но, исходя из имеющихся данных, вирус в основном поражает сосудистые и иммунные клетки человеческого мозга, а не напрямую заражает нейроны [42]. Действительно, на примере вируса Западного Нила, было выявлено, что при прямом первичном заражении нейронов наблюдались признаки острой клеточной дисфункции и развития энцефаломиелита, который приводил к летальному исходу [54]. Случаи острого энцефаломиелита встречаются и при COVID-19, но в основном клинические проявления со стороны ЦНС носят полиморфный характер и далеко не всегда проявляют себя в острой форме. Таким образом, можно предположить, что в появлении постепенно развивающихся патологий нервной системы, основную роль играет вторичное опосредованное поражение нейронов при SARS-CoV-2.

Суммируя все вышеизложенное, наиболее вероятным представляется вторичное вовлечение нейронов в патологический процесс при COVID-19. В первую очередь, этому способствует высокая провоспалительная активность клеток микроглии. Усугубляют патологический процесс такие факторы, как:

1) *системная гипоксия*, которая приводит к кислородному голоданию и гибели нейронов,

а также потенцирует провоспалительную активность микроглии и иммунных клеток крови;

2) *демиелинизация нервных волокон*, которая происходит под действием провоспалительных агентов и Т-клеток крови;

3) *апоптоз олигодендроцитов*, который происходит под действием нейтрофилов, проникнувших в ЦНС из системного кровотока при повышении проницаемости ГЭБ.

Прямое инфицирование нейронов SARS-CoV-2 также представляется возможным, но о нем стоит думать при возникновении острых неврологических состояний, таких как острый энцефаломиелит. Таким образом, неврологические проявления, связанные с SARS-CoV-2, вызваны совокупностью прямого вирусного повреждения, вторичных системных заболеваний и/или постинфекционных иммунных нарушений.

Анатомические области головного мозга, поражаемые SARS-CoV-2, и гистологические проявления. Клиника неврологических проявлений у пациентов с COVID-19 крайне многообразна. Она варьирует от общей утомляемости (до 100% пациентов) и головной боли до таких серьезных неврологических нарушений (в единичных случаях), как острый менингоэнцефалит, острый геморрагический энцефалит или некротизирующая энцефалопатия, синдром Гийена–Барре и другие его различные вариации (например, синдром Миллера–Фишера), инсульт, энцефалопатии критических состояний и др. [55].

Несмотря на то, что в настоящий момент конкретные области головного мозга, которые могут вовлекаться в патологический процесс при нейроинвазии SARS-CoV-2 недостаточно изучены, а данные различных исследований на эту тему весьма противоречивы, мы все же попытаемся обобщить накопленные на настоящий день сведения. Учитывая, что в подавляющем большинстве случаев вирус в СМЖ не обнаруживается [56, 57], основным методом подтверждения присутствия вируса в клетках нервной системы является аутопсийное исследование с последующей верификацией вируса методом ПЦР. Проведено несколько масштабных исследований, в которых была сделана попытка выявить поражаемые области головного мозга при COVID-19 у умерших, путем обнаружения активности вируса методом ПЦР в различных отделах головного мозга [58–62]. При этом в 65% случаев при макроскопическом исследовании головного мозга у пациентов с SARS-CoV-2 не обнаруживаются никаких находок [63],

большинство изменений в головном мозге описаны на микроскопическом уровне. Согласно исследованию Shibani и др., приблизительно в 40% случаев выявляются признаки острого гипоксического повреждения легкой и средней степени тяжести. Признаки инфаркта, очаговый ишемический некроз наблюдаются в 15% случаев; очаговые микрокровоизлияния/геморрагическое пропитывание — в 16% случаев. Реже встречаются внутрисосудистые микротромбы (8,2%) и внутрипросветные скопления нейтрофилов (2%). В стволе головного мозга отмечается умеренная, либо интенсивная активация микроглии приблизительно в 50% случаев. Любопытно, что в 55% случаев периваскулярно, паренхиматозно, в лептоменингеальной области обнаружены Т-клеточные инфильтраты без явных признаков васкулита или менингоэнцефалита [63].

Некоторые гистологические находки в головном мозге у пациентов с COVID-19 представлены на рис. 2.

При посмертном исследовании головного мозга у умерших от COVID-19 крайне редко выявляются типичные признаки вирусного поражения головного мозга: признаки энцефалита, микроглиальные узелки, лимфоцитарный лептоменингит, очаговая демиелинизация, вирусные включения в клетках [64]. На факт вирусной инвазии могут указывать периваскулярные скопления лимфоцитов, которые, как было указано выше, встречаются приблизительно в 55% случаев. Тем не менее существуют данные, что эта находка может быть случайной и не значимой клинически [64]. Только в одном случае в клинике Мейо сообщалось об очаговом фибриноидном сосудистом некрозе вследствие периваскулярного «сжатия» [65].

Исходя из вышеописанных изменений, которые встречаются при гистологическом исследовании головного мозга у умерших пациентов, складывается впечатление о следующих вариантах поражения головного мозга вирусом SARS-CoV-2:

- 1) острое гипоксическое повреждение;
- 2) кровоизлияние;
- 3) легкое или умеренное неспецифическое воспаление.

Попытки обнаружить активность вируса методом ПЦР в конкретных областях головного мозга связаны с определенными трудностями. Уровень амплификации генов SARS-CoV-2, выявленный методом ПЦР в головном мозге значительно ниже, чем в легких. Максимальная вирусная нагрузка в головном мозге была зафиксирована в обонятельной луковице

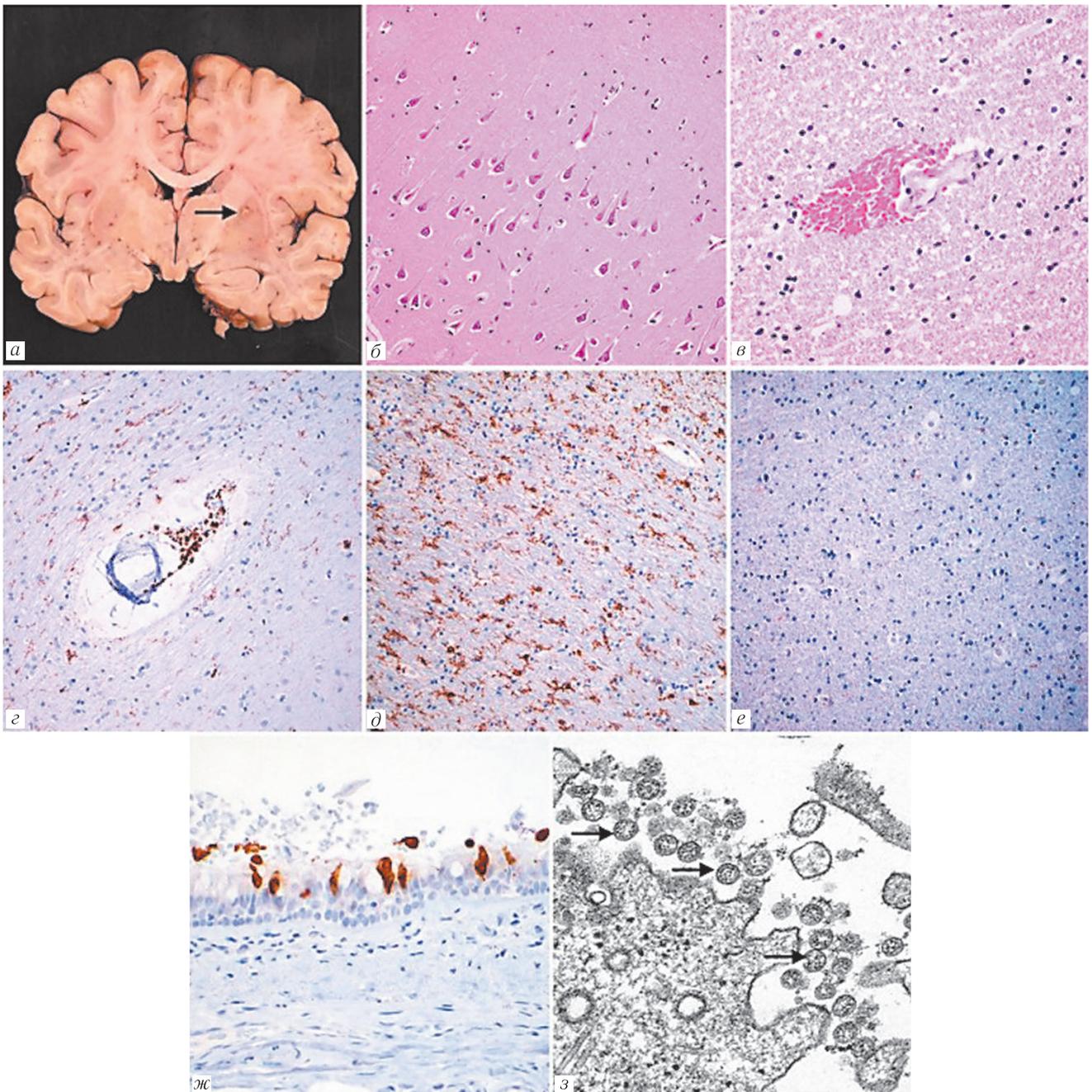


Рис. 2. Корональный срез головного мозга 55-летнего мужчины, умершего от COVID-19, содержит кальцифицированный узел (стрелка) в правом бледном шаре, но в остальном ничем не примечательный (а). Окрашенный гематоксилином и эозином срез гиппокампа показывает рассеянные гиперэозинофильные нейроны, свидетельствующие об острой гипоксической травме (б). Срез, окрашенный гематоксилином и эозином, показывает extravазированные эритроциты, свидетельствующие о микрокровоизлиянии (темно-розовые) (в). Иммуноокрашивание CD45 (коричневый цвет) выделяет небольшое скопление периваскулярных иммунных клеток (г). Иммуноокрашивание CD45 (коричневый) также выделяет многочисленные резидентные иммунные клетки паренхимы головного мозга (микроглия) (д). По сравнению с панелью д у пациента без COVID-19 наблюдается минимальное иммуноокрашивание CD45 (коричневый цвет) (е). Иммуногистохимия нуклеокапсида SARS-CoV-2 (коричневый) показывает картину цитоплазматического окрашивания в респираторных эпителиальных клетках трахеи (ж). Трансмиссионная электронная микрофотография SARS-CoV-2 из культивируемых клеток показывает сферические внеклеточные вирусные частицы (стрелки) (з) [63]

Fig. 2. Coronal section of the brain of a 55-year-old male who died of COVID-19 shows a calcified nodule (arrow) in the right globus pallidus, but is otherwise unremarkable (a). Hematoxylin and eosin-stained section of the hippocampus shows scattered hyper-eosinophilic neurons indicative of acute hypoxic injury (b). Section stained with hematoxylin and eosin shows extravasated erythrocytes indicative of microhemorrhage (dark pink) (v). CD45 immunostaining (brown) highlights a small clump of perivascular immune cells (g). Immunostaining for CD45 (brown) also highlights numerous resident immune cells of the brain parenchyma (microglia) (d). Compared to panel d, the patient without COVID-19 shows minimal CD45 immunostaining (brown) (e). Immunohistochemistry of the SARS-CoV-2 nucleocapsid (brown) shows a pattern of cytoplasmic staining in tracheal respiratory epithelial cells (ж). Transmission electron micrograph of SARS-CoV-2 from cultured cells shows spherical extracellular virus particles (arrows) (з) [63]

и составила 189 копий/мкл. В легких методом ПЦП обнаруживается около 300 000 копий генов SARS-CoV-2/мкл. Тем не менее этих цифр достаточно для того, чтобы считать возможность репликации вируса в головном мозге достоверной [64].

К предполагаемым областям поражения мозга COVID-19 (те зоны, в которых наиболее вероятно можно зарегистрировать вирусную активность SARS-CoV-2, исходя из предполагаемых механизмов его нейроинвазии [66]), можно отнести обонятельную луковицу и тесно связанные с ней области — миндалевидное тело, гиппокамп, энторинальная область (парагиппокампальная извилина), а также тройничный и блуждающий нервы, области входа нервов в покрывку моста и дорсальную часть продолговатого мозга (зоны, наиболее вероятно поражаемые вирусом при его распространении ретроградным аксональным путем). Результаты исследования G. E. Serrano и соавт. свидетельствуют, что чаще всего вирусная активность обнаруживалась в обонятельной луковице. В миндалевидном теле, энторинальной области, дорсальной части продолговатого мозга зафиксированы единичные случаи репликации вируса [64].

Единичные положительные результаты ПЦП на SARS-CoV-2 обнаружены в мягкой мозговой оболочке, в дорсальной части ствола мозга — зонах, которые могут вовлекаться в патологический процесс, если вирус распространяется гематогенным путем [64]. Важно отметить, что в крови, как и в спинномозговой жидкости, вирус практически не обнаруживается с помощью ПЦП. Это свидетельствует не в пользу гематогенной теории распространения вируса, но и не исключает ее полностью, поскольку нужно учитывать возможность кратковременной вiremии [67–69].

Таким образом, на данный момент следует считать возможным вовлечение в патологический процесс SARS-CoV-2 следующих областей головного мозга: участки, содержащие ядра черепных нервов, обонятельная луковица, медуллярное дорсальное двигательное ядро блуждающего нерва и ядра тройничного нерва моста, а также области, которые могут быть поражены при гематогенном распространении SARS-CoV-2 — сосудистое сплетение, мягкая мозговая оболочка, срединное возвышение гипоталамуса и *area postrema* продолговатого мозга. Вопрос активности вируса в тканях головного мозга и определения конкретных областей, поражаемых COVID-19, безусловно, требует дальнейшего изучения и проведения масштабных исследований.

Аутоиммунный генез поражения нервной системы и клинические примеры. Отдельного внимания заслуживают сообщения о возникновении аутоиммунных патологий, затрагивающих нервную систему после перенесенного COVID-19. К таким заболеваниям относятся синдром Гийена–Барре (СГБ), синдром Миллера–Фишера, стволовой энцефалит Бикерстаффа и др. [70, 71]. Подробное объяснение патогенеза этих явлений было дано Marchioni и соавт. Предложенная авторами «постинфекционная» теория, дала объяснение развития СГБ и его вариантов [71]. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что SARS-CoV-2 индуцирует СГБ посредством механизма молекулярной мимикрии; в частности, вирус экспрессирует эпитопы, напоминающие ганглиозиды. Поскольку ганглиозиды играют важнейшую роль в коммуникации аксонов и глии, а также в передаче сигнала от рецептора, генерируемые хозяином перекрестно-реактивные антитела, вторичные по отношению к вирусной инфекции, могут ошибочно атаковать эти нервные ткани, что приводит к развитию СГБ [46, 72].

К тому же так называемый «цитокиновый шторм», вызванный гиперактивацией иммунной системы при инфицировании SARS-CoV-2, может способствовать повышению риска развития невропатий у пациентов с COVID-19. В подтверждение этого Z. Li и соавт. описали патогенез СГБ при COVID-19, проведя биоинформационный анализ [73]. Генетическая взаимосвязь между SARS-CoV-2 и СГБ, которую они наблюдали, указывает на ключевую роль клеток Th17 в повышении риска развития СГБ у пациентов с COVID-19 [73].

Клиническая иллюстрация СГБ, ассоциированного с SARS-CoV-2. С декабря 2019 г. — периода первых выявленных случаев COVID-19, в НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачёвой было зарегистрировано 233 случая заболевания НКИ среди сотрудников клиники. Обращает на себя внимание два клинических случая протекания СГБ, ассоциированного с SARS-CoV-2, у пациентов, перенесших среднее и легкое течение инфекции COVID-19. В обоих случаях синдром развился у медицинских работников молодого возраста — 34 и 35 лет, которым в последующем было проведено эффективное лечение внутривенными иммуноглобулинами (ВВИГ). Ниже представлено описание двух клинических случаев.

Пациент 1, мужчина, 34 года, врач анестезиолог-реаниматолог, гиперстенического телосложения

с длительным стажем курения. Сопутствующие заболевания: миопия слабой степени, язвенная болезнь желудка вне обострения, длительное нарушение сна неуточненного генеза. Период от положительной до отрицательной ПЦР РНК SARS-CoV-2 составил 17 дней (13.11–30.11.2020), клинических проявлений — 9 дней (16.11–25.11.2020). Пациента беспокоили повышение температуры тела ($39,4^{\circ}\text{C}$), аносмия, кашель, головная боль, слабость, миалгия, дискомфорт при дыхании, боль в груди при глубоком вдохе, тахипноэ 35 в минуту, кожная гиперестезия. Степень тяжести заболевания была расценена как средняя. Результаты качественного определения содержания антител к SARS-CoV-2 (Гематест анти-SARS-CoV-2, ООО «Хема», Россия): 24.11.20 — IgG(–) IgM(–), 18.05.21 (SARS-CoV-2 IgG II, Abbott, США) — IgG 392.5 AU/mL. В составе комплексного лечения COVID-19 пациент получал НПВП, инфузионную терапию, занамивир, дексаметазон, руксолитиниб.

Пациент 2, женщина, 35 лет, врач детский онколог, нормостенического телосложения, имеет длительный стаж курения. Из сопутствующей патологии обратили на себя внимание миопия слабой степени, расстройство адаптации, потребовавшее лечения антидепрессантами в анамнезе.

Период от положительной до отрицательной ПЦР РНК SARS-CoV-2 составил 12 дней (14.11–26.11.2020). Клинические проявления при легком течении заболевания ($37,2^{\circ}\text{C}$, аносмия, кашель, головная боль, слабость, боль в горле) сохранялись в течение 7 дней (11.11–18.11.2020). При качественном определении содержания антител к SARS-CoV-2 (Гематест анти-SARS-CoV-2, ООО «Хема», Россия) получены результаты: 09.12.20 — IgG(+) IgM(–); 28.04.21 (Гематест анти-SARS-CoV-2, ООО «Хема», Россия) — IgG(+) IgM(–). В качестве симптоматического лечения пациентка получала НПВП.

После успешного излечения от новой инфекции COVID-19 оба сотрудника не испытывали негативных последствий перенесенного заболевания и возобновили привычный образ жизни и прежнюю трудовую деятельность. Однако через 46 и 66 дней после первого положительного ПЦР теста к РНК SARS-CoV-2, у пациентов (мужчина и женщина) дебютировали симптомы СГБ (рис. 3). Признаков диареи и/или ОРВИ между COVID-19 и началом СГБ в обоих случаях выявлено не было. Данные нейровизуализации (МРТ головного мозга, ангиография 29.12.2020

и 23.01.2021; КТ головы и электрофизиологические исследования (ЭМГ) не выявили патологии.

Клинический ответ на терапию ВВИГ в виде регресса основной неврологической симптоматики был быстрым у обоих пациентов — в течение 2 суток от начала лечения. Остаточные явления двоения в глазах при длительной фиксации глазных яблок в крайних отведениях у пациента 1 сохранялись в течение 5 дней от начала лечения.

Обсуждение клинических случаев. На основании выявленных случаев инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2 ($n=233$) в пределах одной клиники, отмечена повышенная частота развития СГБ после инфекции COVID-19 — 0,85% (95% ДИ, 0,104–3,07%). При этом малая выборка группы наблюдения является фактором, значительно лимитирующим результаты анализа. Тем не менее данные настоящего исследования могут быть использованы в мета-анализах для определения более достоверной частоты СГБ после инфекции COVID-19. Как правило, в половине случаев СГБ не удается установить прямой этиологический фактор, однако известны инфекции, которые значительно увеличивают риск его развития: цитомегаловирус [75], вирус иммунодефицита человека [76], *Campylobacter jejuni* [77], по современным представлениям — гепатит E [78] и вирус Зика [79]. Другими возможными триггерами развития СГБ могут являться хирургическое лечение, вакцинация, наличие злокачественного заболевания и беременность [80]. В работе А. Р. Нейкета и соавт. было показано влияние конкретных штаммов *Campylobacter jejuni* в развитии СГБ [81]. Подобной взаимосвязи в случае вирусных заболеваний в литературе обнаружить не удалось, но на потенциальную важность генетического сходства штаммов вируса SARS-CoV-2 в инициации развития СГБ, может указывать синхронное выявление инфекции COVID-19 (13.11.2020 и 14.11.2020) у двух сотрудников клиники, имеющих контакты на рабочем месте с последующим развитием у них СГБ. К сожалению, в обоих случаях штаммы SARS-CoV-2 остаются неизвестными.

Общепринятая терапевтическая тактика в виде применения ВВИГ в дозе 2 г/кг показала достаточную эффективность и способствовала полному выздоровлению.

Актуальным вопросом в контексте предотвращения пандемии COVID-19, является профилактическая вакцинация. В настоящее время ВОЗ реко-

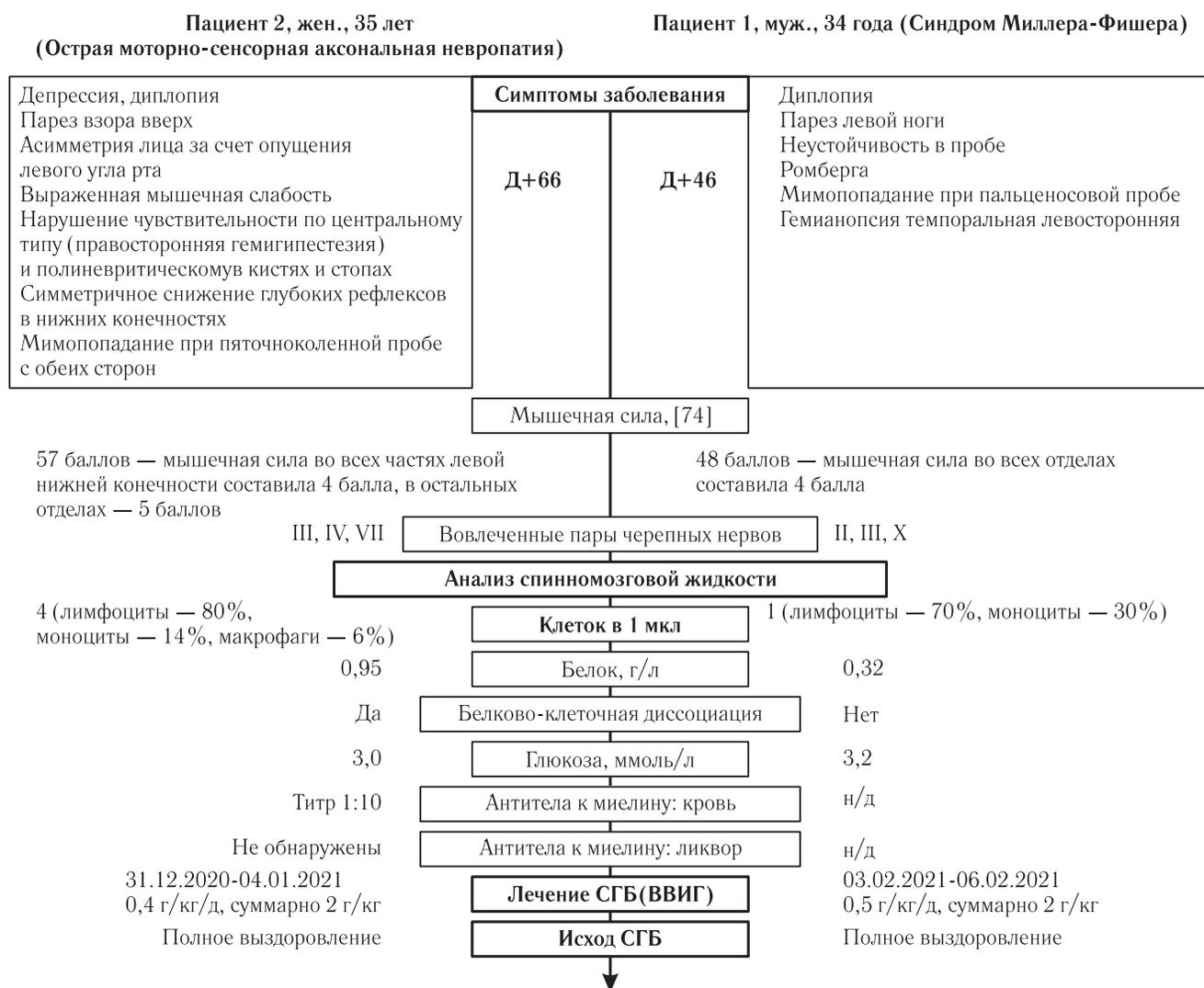


Рис. 3. Клиническая картина, результаты диагностики и лечения синдрома Гийена–Барре. Д — день после первого положительного теста ПЦР в реальном времени к РНК SARS-CoV-2; ВВИГ — внутривенный иммуноглобулин

Fig. 3. Clinical picture, results of diagnosis and treatment of Guillain–Barré syndrome. Д — day after the first positive real-time PCR test for SARS-CoV-2 RNA; ВВИГ — intravenous immunoglobulin

мендует вакцинацию после перенесенного COVID-19 спустя 6 месяцев после болезни. Однако безопасность вакцинации людей против инфекции COVID-19 осложнившейся СГБ, триггером которого выступил вирус SARS-CoV-2, является неизученным и открытым вопросом. На примере описанных пациентов применение комбинированной векторной вакцины Гам-КОВИД-Вак после перенесенного СГБ, ассоциированного с COVID-19, вероятно, является допустимым.

Таким образом, данные клинические примеры иллюстрируют, что у реконвалесцентов COVID-19 могут развиваться неврологические осложнения, такие как СГБ, что требует диагностической настойчивости в отношении данного осложнения в ранние сроки после перенесенной инфекции и начала своевременной терапии.

Заключение. Таким образом, накопленные на сегодняшний день сведения позволяют в определенной мере подтверждать нейротропность SARS-CoV-2. В этом обзоре представлена обновленная информация о путях инвазии SARS-CoV-2, рассматривается спектр механизмов поражения центральной нервной системы: прямое вирус-индуцированное поражение, иммунная дисфункция, избыточное воспаление и тромбофилия/гиперкоагуляция, цитокиновый и метаболический дисбаланс, гипоксия и некоторые другие, приводятся клинические примеры одного из вариантов поражения — развития синдрома Гийена–Барре. Рассмотренные вопросы позволят лучше понимать причины развития основных клинических проявлений поражения ЦНС, связанные с COVID-19, от головной боли или миалгии, до более тяжелых симптомов, таких

как инсульт, психоз и anosmia, тяжесть и обратимость их течения. Несмотря на то, что в литературе сообщается о нескольких гипотезах патогенеза поражения ЦНС при COVID-19, единый патофизиологический механизм многих из этих расстройств остается неясным, и, возможно, дополнительные факторы, такие как социальная изоляция во время пандемии, нахождение и лечение в отделении интенсивной тера-

пии, преморбидный соматический статус пациента, способствуют развитию некоторых из зарегистрированных расстройств со стороны нервной системы.

* * *

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 23-45-10017, в рамках российско-белорусского сотрудничества <https://rscf.ru/project/23-45-10017/>.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Hemelaar J., Elangovan R., Yun J., Dickson-Tetteh L., Fleminger I., Kirtley S., Williams B., Gouws-Williams E., Ghys P.D. Global and regional molecular epidemiology of HIV-1, 1990–2015: a systematic review, global survey, and trend analysis // *The Lancet Infectious Diseases*. 2018. Vol. 19, No. 2. P. 143–155.
- Thompson R. Pandemic potential of 2019-nCoV // *Lancet Infect Dis*. 2020. Vol. 20, No. 3. P. 280. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30068-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30068-2).
- Kanwugu O.N., Adadi P. HIV/SARS-CoV-2 coinfection: A global perspective // *Journal of Medical Virology*. 2021. Vol. 93, No. 2. P. 726–732. <https://doi.org/10.1002/jmv.26321>.
- Barbera L.K., Kevin F. Kamis K.F., Rowan S.E., Davis A.J., Shehata S., Carlson J.J., Johnson S.C., Erlandson K.M. HIV and COVID-19: review of clinical course and outcomes // *HIV Research & Clinical Practice*. 2021. Published online. doi: 10.1080/25787489.2021.1975608.
- Лесина О.Н., Гушчин О.А., Кумарева Д.Ю. Клинико-лабораторные особенности пациентов при коинфекции HIV и SARS-CoV-2 // *Журнал инфектологии*. 2021. Т. 13, № 3. С. 148–149. [Lesina O.N., Gushchin O.A., Kumareva D.Yu. Clinical and laboratory features of patients with co-infection with HIV and SARS-CoV-2. *Journal of Infectology*, 2021, Vol. 13, No. 3, pp. 148–149 (In Russ.)].
- Eggers C., Arendt G., Hahn K. et al. HIV-1-associated neurocognitive disorder: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment // *J. Neurol*. 2017. Vol. 264. P. 1715–1727. <https://doi.org/10.1007/s00415-017-8503-2>.
- Wang Y., Liu M., Lu Q., Farrell F., Lappin J.M., Shi J., Lu L., Bao Y. Global prevalence and burden of HIV-associated neurocognitive disorder. A meta-analysis // *Neurology*. 2020. Vol. 95, No. 19. e2610–e2621.
- Евзельман М.А., Снимщикова И.А., Королев Л.Я., Камчатнов П.Р. Неврологические осложнения ВИЧ-инфекции // *Журнал неврологии и психиатрии*. 2015. № 3. С. 89–93. [Evzelman M.A., Snimshchikova I.A., Korolev L.Ya., Kamchatnov P.R. Neurological complications of HIV infection. *Journal of Neurology and Psychiatry*, 2015, No. 3, pp. 89–93 (In Russ.)].
- Тибекина Л.М., Малько В.А., Флуд В.В., Лепилина А.В. Церебральные инсульты у больных с ВИЧ-инфекцией // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2019. Т. 11, № 4. С. 51–59. [Tibekina L.M., Malko V.A., Flud V.V., Lepilina A.V. Cerebral strokes in patients with HIV infection. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*, 2019, Vol. 11, No. 4, pp. 51–59 (In Russ.)].
- Centner C.M., Bateman K.J., Heckmann J.M. Manifestations of HIV infection in the peripheral nervous system // *The Lancet Neurology*. 2013. Vol. 12, No. 3. P. 295–309. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70002-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70002-4).
- Gonzalez-Duarte A., Cikurel K., Simpson D.M. Managing HIV peripheral neuropathy // *Current HIV/AIDS*. 2007. Rep. 4. P. 114–118. <https://doi.org/10.1007/s11904-007-0017-6>.
- Беляков Н.А., Медведев С.В., Трофимова Т.Н., Рассохин В.В., Дементьева Н.Е., Шеломов А.С. Механизмы поражения головного мозга при ВИЧ-инфекции // *Вестник РАМН*. 2012. № 9. С. 4–12. [Belyakov N.A., Medvedev S.V., Trofimova T.N., Rassokhin V.V., Dement'eva N.E., Shelomov A.S. Mechanisms of brain damage in HIV infection. *Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences*, 2012, No. 9, pp. 4–12 (In Russ.)].
- Putatunda R., Ho W.Z., Hu W. HIV-1 and Compromised Adult Neurogenesis: Emerging Evidence for a New Paradigm of HAND Persistence // *AIDS Reviews*. 2019. Vol. 21, No. 1. P. 11–22. doi: 10.24875/AIDSRev.19000003.
- Filatov A., Sharma P., Hindi F., Espinosa P.S. Neurological complications of coronavirus disease (COVID-19): encephalopathy // *Cureus*. 2020. Vol. 12, No. 3. e7352. <https://doi.org/10.7759/cureus.7352>.
- Aghagoli G., Gallo Marin B., Katchur N.J., Chaves-Sell F., Asaad W.F., Murphy S.A. Neurological Involvement in COVID-19 and Potential Mechanisms: A Review // *Neurocrit. Care*. 2021. Jun. Vol. 34, No. 3. P. 1062–1071. doi: 10.1007/s12028-020-01049-4.
- Беляков Н.А., Рассохин В.В. *ВИЧ-инфекция и коморбидные состояния*. СПб., 2020. 680 с.: ил. [Belyakov N.A., Rassokhin V.V. *HIV infection and comorbid conditions*. St. Petersburg, 2020. 680 p.: ill. (In Russ.)].
- Yazdanpanah N., Rezaei N. Autoimmune complications of COVID-19 // *Journal of Medical Virology*. 2022. Jan. Vol. 94, No. 1. P. 54–62. doi: 10.1002/jmv.27292.

18. Mao L., Jin H., Wang M. et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China // *JAMA Neurol.* 2020. Vol. 77, No. 6. P. 683–690.
19. Cagnazzo F., Arquizán C., Derraz I. et al. Neurological manifestations of patients infected with the SARS-CoV-2: A systematic review of the literature // *J. Neurol.* 2020. Vol. 15. P. 3.
20. Ghannam M., Alshaer Q., Al-Chalabi M. et al. Neurological involvement of coronavirus disease 2019: A systematic review // *J. Neurol.* 2020. Vol. 267, No. 11. P. 3135–3153.
21. Wrapp D., Wang N., Corbett K.S., Goldsmith J.A., Hsieh C.L., Abiona O., Graham B.S., McLellan J.S. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation // *Science.* 2020. Mar 13. Vol. 367, No. 6483. P. 1260–1263. doi: 10.1126/science.abb2507.
22. Villarreal I.M., Morato M., Martínez-RuizCoello M. et al. Olfactory and taste disorders in healthcare workers with COVID-19 infection // *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 2021. Vol. 278, No. 6. P. 2123–2127.
23. Yan C.H., Faraji F., Prajapati D.P. et al. Association of chemosensory dysfunction and COVID-19 in patients presenting with influenza-like symptoms // *Int. Forum Allergy Rhinol.* 2020. Vol. 10, No. 7. P. 806–813.
24. Suzuki Y., Takeda M., Obara N. et al. Olfactory epithelium consisting of supporting cells and horizontal basal cells in the posterior nasal cavity of mice // *Cell Tissue Res.* 2000. Vol. 299, No. 3. P. 313–325.
25. Liang F. Sustentacular cell enwrapment of olfactory receptor neuronal dendrites: An update // *Genes (Basel).* 2020. Vol. 11, No. 5. P. 493.
26. Bilinska K., Jakubowska P., Von Bartheld C.S., Butowt R. Expression of the SARS-CoV-2 entry proteins, ACE2 and TMPRSS2, in cells of the olfactory epithelium: Identification of cell types and trends with age // *ACS Chem Neurosci.* 2020. Vol. 11, No. 11. P. 1555–1562.
27. Bryche B., St Albin A., Murri S. et al. Massive transient damage of the olfactory epithelium associated with infection of sustentacular cells by SARS-CoV-2 in golden Syrian hamsters // *Brain Behav Immun.* 2020. Vol. 89. P. 79–86.
28. Yachou Y., El Idrissi A., Belapasov V., Ait Benali S. Neuroinvasion, neurotropic, and neuroinflammatory events of SARS-CoV-2: understanding the neurological manifestations in COVID-19 patients // *Neurological Sciences.* 2020. Vol. 41. P. 2657–2669. doi 10.1007/s10072-020-04575-3.
29. Meinhardt J., Radke J., Dittmayer C. et al. Olfactory transmucosal SARS-CoV-2 invasion as a port of central nervous system entry in individuals with COVID-19 // *Nat Neurosci.* 2021. Vol. 24, No. 2. P. 168–175.
30. Bulfamante G., Chiumello D., Canevini M.P. et al. First ultrastructural autaptic findings of SARS — Cov-2 in olfactory pathways and brainstem // *Minerva Anestesiol.* 2020. Vol. 86, No. 6. P. 678–679.
31. Aragao M., Leal M.C., Cartaxo Filho O.Q. et al. Anosmia in COVID-19 associated with injury to the olfactory bulbs evident on MRI // *Am. J. Neuroradiol.* 2020. Vol. 41, No. 9. P. 1703–1706.
32. Politi L.S., Salsano E., Grimaldi M. Magnetic resonance imaging alteration of the brain in a patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19) and anosmia // *JAMA Neurol.* 2020. Vol. 77, No. 8. P. 1028–1029.
33. Von Weyhern C.H., Kaufmann I., Neff F., Kremer M. Early evidence of pronounced brain involvement in fatal COVID-19 outcomes // *Lancet.* 2020. Vol. 395, No. 10241. P. e109.
34. Bulfamante G., Bocci T., Falleni M. et al. Brainstem neuropathology in two cases of COVID-19: SARS-CoV-2 trafficking between brain and lung // *J. Neurol.* 2021.
35. Lima M., Siokas V., Aloizou A.M. et al. Unraveling the possible routes of SARS-CoV-2 invasion into the central nervous system // *Curr. Treat Options Neurol.* 2020. Vol. 22, No. 11. P. 37.
36. Dahiya D.S., Kichloo A., Albosta M., Pagad S., Wani F. Gastrointestinal implications in COVID-19 // *J. Investig Med.* 2020. Dec. Vol. 68, No. 8. P. 1397–1401. doi: 10.1136/jim-2020-001559.
37. Satarker S., Nampoothiri M. Involvement of the nervous system in COVID-19: The bell should toll in the brain // *Life Sci.* 2020. Vol. 262. P. 118568.
38. McCray P.B. Jr., Pewe L., Wohlford-Lenane C. et al. Lethal infection of K18-hACE2 mice infected with severe acute respiratory syndrome coronavirus // *J. Virol.* 2007. Vol. 81, No. 2. P. 813–821.
39. Pezzini A., Padovani A. Lifting the mask on neurological manifestations of COVID-19 // *Nat. Rev. Neurol.* 2020. Vol. 16, No. 11. P. 636–644.
40. Baig A.M., Khaleeq A., Ali U., Syeda H. Evidence of the COVID-19 virus targeting the CNS: Tissue distribution, host-virus interaction, and proposed neurotropic mechanisms // *ACS Chem Neurosci.* 2020. Vol. 11, No. 7. P. 995–998.
41. Buzhdygan T.P., DeOre B.J., Baldwin-Leclair A. et al. The SARS-CoV-2 spike protein alters barrier function in 2D static and 3D microfluidic *in vitro* models of the human blood-brain barrier // *Neurobiol. Dis.* 2020. Vol. 146. P. 105131.
42. Torices S., Cabrera R., Stangis M., Naranjo O., Fattakhov F., Teglas T. et al. Expression of SARS-CoV-2-related receptors in cells of the neurovascular unit: implications for HIV-1 infection // *Journal of Neuroinflammation.* 2021. Vol. 18. P. 167. <https://doi.org/10.1186/s12974-021-02210-2>.
43. Hu J., Jolkkonen J., Zhao C. Neurotropism of SARS-CoV-2 and its neuropathological alterations: Similarities with other coronaviruses // *Neurosci Biobehav Rev.* 2020. Vol. 119. P. 184–193.

44. Izquierdo-Useros N., Naranjo-Gomez M., Erkizia I. et al. HIV and mature dendritic cells: Trojan exosomes riding the Trojan horse? // *PLoS Pathog.* 2010. Vol. 6, No. 3. P. e1000740.
45. Bao L., Deng W., Huang B. et al. The pathogenicity of SARS-CoV-2 in hACE2 transgenic mice // *Nature.* 2020. Vol. 583, No. 7818. P. 830–833.
46. Беляков Н.А., Багненко С.Ф., Рассохин В.В., Трофимова Т.Н. и др. *Эволюция пандемии COVID-19.* СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2021. 410 с.: ил. [Belyakov N.A., Bagnenko S.F., Rassokhin V.V., Trofimova T.N. et al. *The evolution of the COVID-19 pandemic.* St. Petersburg: Baltic Medical Education Center, 2021. 410 p.: ill. (In Russ.).]
47. Paniz-Mondolfi A., Bryce C., Grimes Z. et al. Central nervous system involvement by severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) // *J. Med. Virol.* 2020. Vol. 92, No. 7. P. 699–702.
48. Hoogland I.C., Houbolt C., van Westerloo D.J., van Gool W.A., van de Beek D. Systemic inflammation and microglial activation: systematic review of animal experiments // *J. Neuroinflammation.* 2015. Jun. 6. Vol. 12. P. 114. doi: 10.1186/s12974-015-0332-6.
49. Dandekar A.A., Wu G.F., Pewe L., Perlman S. Axonal damage is T cell mediated and occurs concomitantly with demyelination in mice infected with a neurotropic coronavirus // *J. Virol.* 2001. Vol. 75, No. 13. P. 6115–6120.
50. Septyaningtrias D.E., Susilowati R. Neurological involvement of COVID-19: From neuroinvasion and neuroimmune crosstalk to long-term consequences // *Rev. Neurosci.* 2021. Vol. 32, No. 4. P. 427–442.
51. Mukandala G., Tynan R., Lanigan S., O'Connor J.J. The effects of hypoxia and inflammation on synaptic signaling in the CNS // *Brain Sci.* 2016. Vol. 6, No. 1. P. 6.
52. Ferraro E., Germano M., Mollace R. et al. HIF-1, the Warburg effect, and macrophage/microglia polarization potential role in COVID-19 pathogenesis // *Oxid. Med. Cell Longev.* 2021. Vol. 2021. P. 8841911.
53. Xu J., Lazartigues E. Expression of ACE2 in Human Neurons Supports the Neuro-Invasive Potential of COVID-19 Virus // *Cell Mol. Neurobiol.* 2022. Jan. Vol. 42, No. 1. P. 305–309. doi: 10.1007/s10571-020-00915-1.
54. Wang T., Town T., Alexopoulou L., Anderson J.F., Fikrig E., Flavell R.A. Toll-like receptor 3 mediates West Nile virus entry into the brain causing lethal encephalitis // *Nat. Med.* 2004. Vol. 10. P. 1366–1373.
55. Белопасов В.В., Яшу Я., Самойлова Е.М., Баклаушев В.П. *Поражение нервной системы при COVID-19.* 2020. [Belopasov V.V., Yashu Ya., Samoilova E.M., Baklaushev V.P. *Damage to the nervous system with COVID-19.* 2020 (In Russ.).] <https://doi.org/10.17816/clinpract34851>.
56. Ellul M.A., Benjamin L., Singh B., Lant S., Michael B.D., Easton A., Kneen R., Defres S., Sejvar J., Solomon T. Neurological associations of COVID-19 // *Lancet Neurol.* 2020. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30221-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30221-0).
57. Abu-Rumeileh S., Abdelhak A., Foschi M., Tumani H., Otto M. Guillain-Barré syndrome spectrum associated with COVID-19: an up-to-date systematic review of 73 cases // *J. Neurol.* 2020. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-10124-x>.
58. Puelles V.G., Lütgehetmann M., Lindenmeyer M.T., Spherhake J.P., Wong M.N. Multiorgan and renal tropism of SARS-CoV-2 // *N. Engl. J. Med.* 2020. Vol. 383. P. 590–592.
59. Wichmann D., Spherhake J.-P., Lütgehetmann M., Steurer S., Edler C., Heinemann A., Heinrich F., Mushumba H. Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19: a prospective cohort study // *Ann. Intern. Med.* 2020. Vol. 173. P. 268–277.
60. Matschke J., Lütgehetmann M., Hagel C., Spherhake J.P., Schröder A.S., Edler C., Mushumba H., Dottermusch M. Neuropathology of patients with COVID-19 in Germany: a post-mortem case series // *Lancet Neurol.* 2020. Vol. 19. P. 919–929.
61. Solomon I.H., Normandin E., Bhattacharyya S., Mukerji S.S., Keller K., Ali A.S. Neuropathological features of Covid-19 // *N. Engl. J. Med.* 2020. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2019373>.
62. Rimmelink M., De Mendonça R., D'Haene N., De Clercq S., Verocq C., Lebrun L., Salmon I. Unspecific postmortem findings despite multiorgan viral spread in COVID-19 patients // *Crit. Care.* 2020. Vol. 24. P. 495.
63. Shibani S., Mukerji A., Solomon I.H. What can we learn from brain autopsies in COVID-19? // *Neuroscience Letters.* 2021. Vol. 742. P. 135528.
64. Serrano G.E., Walkera J.E., Arcea R., Glassa M.J., Vargasa D., Lucia I. Suea L.I. *Mapping of SARS-CoV-2 Brain Invasion and Histopathology in COVID-19 Disease.* 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.02.15.21251511>.
65. Rhodes R.H., Love G.L., Da Silva Lameira F. et al. Acute Endotheliitis (Type 3 Hypersensitivity Vasculitis) in Ten COVID-19 Autopsy Brains. *medRxiv.* 2021.
66. Butowt R., Bilinska K. SARS-CoV-2: Olfaction, Brain Infection, and the Urgent Need for Clinical Samples Allowing Earlier Virus Detection // *ACS Chem. Neurosci.* 2020.
67. Politis C., Papadaki M., Politis L. et al. Post-donation information and haemovigilance reporting for COVID-19 in Greece: Information supporting the absence of SARS-CoV-2 possible transmission through blood components. *Transfus Clin Biol.* 2020.
68. Rosin N.L., Jaffer A., Sinha S. et al. SARS-CoV-2 infection of circulating immune cells is not responsible for virus dissemination in severe COVID-19 patients. *bioRxiv.* 2021.
69. Andersson M.I., Arancibia-Carcamo C.V., Auckland K. et al. SARS-CoV-2 RNA detected in blood products from patients with COVID-19 is not associated with infectious virus. *Wellcome Open Res.* 2020. Vol. 5:181.

70. Payus A.O., Jeffree M.S., Ohn M.H., Tan H.J., Ibrahim A., Chia Y.K., Raymond A.A. Immune-mediated neurological syndrome in SARS-CoV-2 infection: a review of literature on autoimmune encephalitis in COVID-19 // *Neurol Sci*. 2022. Mar. Vol. 43, No. 3. P. 1533–1547. doi: 10.1007/s10072-021-05785-z.
71. Marchioni E., Ravaglia S., Montomoli C. et al. Postinfectious neurologic syndromes // *A prospective cohort study*. 2013. Vol. 80, No. 10. P. 882–889.
72. Van den Berg B., Walgaard C. et al. Guillain-Barre syndrome: Pathogenesis, diagnosis, treatment and prognosis // *Nat. Rev. Neurol*. 2014. Vol. 10, No. 8. P. 469–482.
73. Li Z., Huang Z., Li X. et al. Bioinformatic analyses hinted at augmented T helper 17 cell differentiation and cytokine response as the central mechanism of COVID-19-associated Guillain-Barre syndrome // *Cell Prolif*. 2021. Vol. 54, No. 5. P. e13024.
74. Kleyweg R.P., van der Meche F.G.A., Meulstee J. Treatment of Guillain-Barre syndrome with high-dose gammaglobulin // *Neurology*. 1988. Oct. Vol. 38, No. 10. P. 1639–1641.
75. Orlikowski D., Porcher R., Sivadon Tardy V. et al. Guillain-Barré syndrome following primary cytomegalovirus infection: a prospective cohort study // *Clin. Infect. Dis* 2011. Vol. 52. P. 837–844.
76. Brannagan T.H. 3rd, Zhou Y. HIV-associated Guillain-Barré syndrome // *J. Neurol. Sci*. 2003. Apr 15. Vol. 208, No. 1–2. P. 39–42. doi: 10.1016/s0022-510x(02)00418-5. PMID: 12639723.
77. Islam Z., Jacobs B.C., van Belkum A. et al. Axonal variant of Guillain-Barre syndrome associated with *Campylobacter* infection in Bangladesh // *Neurology*. 2010. Feb. 16. Vol. 74, No. 7. P. 581–587. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181cf735. PMID: 20157160.
78. van den Berg B., van der Eijk A.A., Pas S.D. et al. Guillain-Barré syndrome associated with preceding hepatitis E virus infection // *Neurology*. 2014 Feb 11. Vol. 82, No. 6. P. 491–497. doi: 10.1212/WNL.000000000000111. Epub 2014 Jan 10. PMID: 24415572.
79. Uncini A., Shahrizaila N., Kuwabara S. Zika virus infection and Guillain-Barré syndrome: a review focused on clinical and electrophysiological subtypes // *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2017. Vol. 88. P. 266–271.
80. Donofrio P.D. Guillain-Barre' syndrome. *Continuum (Minneap, Minn)*. 2017. Vol. 23, No. 5. Peripheral Nerve and Motor Neuron Disorders. P. 1295–1309. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000513>.
81. Heikema A.P., Islam Z., Horst-Kreft D. et al. *Campylobacter jejuni* capsular genotypes are related to Guillain-Barré syndrome // *Clin. Microbiol. Infect*. 2015. Sep. Vol. 21, No. 9. P. 852.e1–9. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2015.05.031>.

Поступила в редакцию/Received by the Editor: 21.12.2022 г.

Авторство:

Все авторы подтверждают соответствие своего авторства, согласно международным критериям ИСМЖЕ (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределен следующим образом. Вклад в концепцию и план исследования — В. В. Рассохин, Е. И. Светашова. Вклад в сбор и анализ данных — В. В. Рассохин, Е. И. Светашова, А. А. Щербаков, М. А. Кучер, И. В. Казанцев, О. В. Голощапов, Р. В. Клементьева, А. Ю. Полушин, А. А. Синяев, В. Н. Овечкина, А. А. Лазарев, М. О. Попова, А. Д. Кулагин. Вклад в подготовку рукописи — В. В. Рассохин, Е. И. Светашова, А. А. Щербаков, А. Ю. Полушин.

Сведения об авторах:

Рассохин Вадим Владимирович — доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры социально значимых инфекций и фтизиопульмонологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; ведущий научный сотрудник федерального бюджетного учреждения науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 14; e-mail: gas-doc@mail.ru; ORCID 0000-0002-1159-0101;

Светашова Елизавета Игоревна — клинический ординатор кафедры социально значимых инфекций и фтизиопульмонологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; e-mail: elizabethsvet@gmail.com;

Щербаков Александр Александрович — младший научный сотрудник отдела онкологии, врач анестезиолог-реаниматолог; федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; e-mail: xihmrx@gmail.com; ORCID 0000-0003-4522-4465;

Полушин Алексей Юрьевич — кандидат медицинских наук, руководитель блока химиотерапии и трансплантации стволовых клеток при онкологических и аутоиммунных заболеваниях; доцент кафедры неврологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; ORCID 0000-0001-8699-2482; e-mail: alexpolushin@yandex.ru;

- Кучер Максим Анатольевич* — доктор медицинских наук, руководитель отдела клинического питания федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; ORCID 0000–0001–6114–3214;
- Казанцев Илья Викторович* — кандидат медицинских наук, врач-онколог; федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; ORCID 0000–0002–3818–6213;
- Голощапов Олег Валерьевич* — кандидат медицинских наук, заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; ORCID 0000–0002–0736–1269;
- Клементьева Руслана Викторовна* — врач анестезиолог-реаниматолог; федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; ORCID 0000–0001–5493–4106;
- Сняев Александр Альбертович* — врач-гематолог; федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; ORCID 0000–0002–1643–8563;
- Овечкина Варвара Николаевна* — кандидат медицинских наук, врач-гематолог; федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; ORCID 0000–0003–3357–1339;
- Лазарев Александр Андреевич* — врач анестезиолог-реаниматолог; федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; ORCID 0000–0002–7517–0202;
- Попова Марина Олеговна* — кандидат медицинских наук, доцент кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; ORCID 0000–0001–8536–5495;
- Кулагин Александр Дмитриевич* — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой гематологии, трансфузиологии и трансплантологии с курсом детской онкологии имени профессора Б. В. Афанасьева, директор Научно-исследовательского института имени Р. М. Горбачевой федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; ORCID 0000–0002–9589–4136.